

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

61018

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 19.IV.1967 (P 120 117)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 25.IX.1970

Kl. 12 o, 16

MKP C 07 c, 103/30

CZYTELNICIA

Urzędu Patentowego

U.K. [illegible]

Współtwórcy wynalazku: Akira Morimoto, Hisashi Takasugi

Właściciel patentu: Société d'Etudes Scientifiques et Industrielles de l'Ile
de France, Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania pochodnych N-podstawionych benzamidów

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych N-podstawionych benzamidów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 oznaczają atom wodoru, niższy rodnik alkoksylowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym taki jak rodnik metoksylowy, etoksylowy, propoksylowy, butoksylowy, izobutoksylowy lub pentoksylowy, grupę nitrową, alkanoloaminową lub atom chlorowca, taki jak fluor, chlor lub brom, R oznacza niższy rodnik alkenylowy o łańcuchu rozgałęzionym lub prostym, taki jak rodnik metylenowy, etylowy, propylenowy, 2-metylopropylenowy, butylenowy lub pentylenowy a R' oznacza niższą grupę mono- lub dwualkiloaminową, w której rodniki alkilowe są ewentualnie ze sobą połączone i tworzą pierścień zawierający ewentualnie atom azotu, tlenu lub siarki, np. pierścień piperolidynowy, piperidynowy, piperazynowy, morfolinowy i tiazolidynowy.

Znany jest sposób wytwarzania tego typu związków z opisu patentowego Nr 49832, polegający na reakcji odpowiednio podstawionego chlorku benzozli z aminą. Stosowanie jako produktu wyjściowego chlorku benzozli stwarza jednak poważne niedogodności w skali technicznej, ponieważ chlorki kwasowe wymagają zachowania specjalnych środków ostrożności, poza tym powodują powstawanie produktów ubocznych, trudnych do oddzielenia od głównego produktu reakcji. Przy użyciu chlorków kwasowych w sposobie wytwarzania pochodnych

2

N-podstawionych benzamidów otrzymuje się produkt reakcji znacznie zanieczyszczony, co w przemyśle farmaceutycznym jest bardzo kłopotliwe.

Stwierdzono, że można tych niedogodności uniknąć i otrzymać pochodne N-podstawionych benzamidów w prosty sposób, prowadzący bezpośrednio do otrzymywania produktów o dużej czystości.

W sposobie według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 wytwarza się przez poddanie reakcji pochodnej aldehydu benzoowego o ogólnym wzorze 2, w którym R_1, R_2, R_3, R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, z pierwszorzędową aminą o ogólnym wzorze $H_2N R'$, w którym R i R' mają wyżej podane znaczenie, albo solą tej aminy, po czym otrzymaną benzylidenoiminę o ogólnym wzorze 3, w którym R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 , R i R' mają wyżej podane znaczenie, utlenia się środkiem utleniającym, takim jak nadtlenek wodoru, nadmanganian potasowy, organiczne kwasy nadtlenowe lub związki wyzwalające w wodzie nadtlenek wodoru, a następnie wytworzony związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w addycyjną sól z kwasem.

Reakcję pochodnej aldehydu benzoowego z pierwszorzędową aminą albo z jej solą prowadzi się w obecności obojętnego rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, takiego jak woda lub niższy alkohol alifatyczny, np. metanol lub etanol. Reakcję można również prowadzić bez rozpuszczalnika, lecz trudniej.

Jako sole aminy pierwszorzędowej stosuje się, np. chlorowodorek, siarczan, octan itp.

W przypadku stosowania soli aminy, korzystnie jest uprzednio sól rozpuścić w roztworze alkalicznym lub reakcję prowadzić w obecności zasady, takiej jak węglan sodu.

Na ogół reakcję prowadzi się w temperaturze otoczenia, korzystnie w temperaturze około 10°C.

Benzylidenoiminę o wzorze 3 rozpuszcza się w rozpuszczalniku organicznym i zadaje środkiem utleniającym, takim jak nadtlenek wodoru, nadmanganian potasowy, organiczny kwas nadtlenowy albo związek, który rozpuszczony w wodzie powoduje powstawanie nadtlenku wodoru.

Jako kwas nadtlenowy stosuje się kwas nadmówkowy, nadoctowy, nadnietrójfluorooctowy, nadbenzoesowy, nadleno(jedno)ftalowy, nadpropionowy, nadmasłowy, nadleno(jedno)bursztynowy i nadlenodwuftalowy.

Jako związki, które wytwarzają nadtlenek wodoru przez rozpuszczenie w wodzie, korzystnie stosuje się nadtlenki metali alkalicznych, nadtlenki metali ziem rzadkich, zasadowy nadtlenoboran, kwas Caro, kwas nadsiarkowy i nadsiarczan amonowy.

Nadmanganiany albo nadtlenki metali alkalicznych stosuje się w środowisku wodnym albo w roztworze wodnym o niewielkiej kwasowości.

Nadtlenoborany, kwas Caro, kwas nadsiarkowy, nadsiarczan amonowy i nadmanganian potasowy stosuje się w roztworze wodnym.

Reakcja utleniania zachodzi w środowisku kwasowym, korzystnie jest jednak prowadzić proces w środowisku lekko alkalicznym przez dodanie związku o odczynie zasadowym w postaci odpowiedniego wodorotlenku, węglanu, octanu.

Jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się rozpuszczalniki obojętne w środowisku utleniającym, np. metanol, etanol, chloroform, aceton. Przy użyciu jako środka utleniającego nadtlenku wodoru, nadtlenku metalu alkalicznego, kwasu Caro, kwasu nadsiarkowego, nadsiarczanu amonowego albo nadboranu, jako rozpuszczalnik korzystnie stosuje się metanol, etanol, dwuoksan lub aceton, natomiast kiedy środkiem utleniającym jest organiczny kwas nadtlenowy, lepiej jest stosować chloroform, eter, benzen, aceton lub dwuoksan. Przy zastosowaniu nadmanganianu potasowego w środowisku acetonu wskazane jest utrzymywanie obojętnego środowiska reakcji przez dodanie, np. siarczanu glinowego lub magnezowego.

Reakcję utleniania prowadzi się zazwyczaj w temperaturze otoczenia, albo lekko podwyższonej, czasami jednak, zależnie od stosowanego środka utleniającego, z zastosowaniem chłodzenia.

Otrzymane benzamidy o wzorze 1 stosuje się jako środki lecznicze o działaniu znieczulającym, przeciwskurczowym, uspokajającym, narkotycznym i wykrztuśnym.

Sposób wytwarzania tych pochodnych ilustrują następujące przykłady.

Przykład I. N-(2-dwuetyloaminoetylo)-4-nitrobenzamid.

Do zawiesiny 3,2 g 4-nitrobenzaldehydu w 30 ml wody wkrapla się, mieszając, roztwór 2,32 g 2-dwu-

etyloaminoetyloaminy w 25 ml etanolu i po wprowadzeniu reagenta, miesza jeszcze w ciągu 15 godzin, po czym alkohol, wodę i nadmiar 2-dwuetyloaminoetyloaminy usuwa się przez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując jako pozostałość ciemnoczerwony olej, zawierający N-(2-dwuetyloaminoetylo)-4-nitrobenzylidenoiminę oraz nieprzereagowany 4-nitrobenzaldehyd, który usuwa się przez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem, a N-(2-dwuetyloaminoetylo)-4-nitrobenzylidenoiminę o dużej czystości odbiera się jako frakcję o temperaturze wrzenia 131-134°C przy 0,3 mm Hg, w ilości 3,73 g co stanowi 70,6% wydajności; widmo absorpcyjne w podczerwieni: 1646 cm⁻¹ (C = M).

Analiza otrzymanego związku: C₁₅H₁₉O₂N₃:
Obliczono % C 62,62 H 7,68 N 16,86

Oznaczono % C 62,26 H 7,61 N 16,85

Do roztworu 2,5 g N-(2-dwuetyloaminoetylo)-4-nitrobenzylidenoiminy w 30 ml etanolu dodaje się 1,23 g octanu sodowego i ogrzewa do temperatury 45 - 46°C, a następnie wkrapla 1,74 g 30% nadtlenku wodoru i miesza w ciągu 12 godzin, po czym zateża pod zmniejszonym ciśnieniem przez oddestylowanie rozpuszczalnika. Pozostałość po destylacji rozpuszcza się w 30 ml nasyconego wodnego roztworu chlorku sodu i ekstrahuje kilkakrotnie, stosując 50 ml octanu etylu za każdym razem. Ekstrakty organiczne suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezu, a następnie usuwa rozpuszczalnik przez odparowanie. Otrzymany N-(2-dwuetyloaminoetylo)-4-nitrobenzamid w ilości 1,9 g, co stanowi 71,8% wydajności, rozpuszcza się w mieszaninie równych części etanolu i eteru, a następnie wysyca chlorowodorem, jednocześnie chłodząc. Otrzymuje się 1,25 g chlorowodoru N-(2-dwuetyloaminoetylo)-4-nitrobenzamid o temperaturze topnienia 162 - 162,5°C.

Analiza otrzymanego związku C₁₅H₂₀O₂N₃Cl:
Obliczono % C 51,74 H 6,68 N 13,92 Cl 11,75
Oznaczono % C 51,55 H 6,77 N 13,68 Cl 11,55

Przykład II. N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-chlorobenzamid.

Do zawiesiny 1,4 g 2-chlorobenzaldehydu w 10 ml 36% roztworu wodnego metanolu dodaje się roztwór 1,6 g 2-dwuetyloaminoetyloaminy w 5 ml wody i miesza w temperaturze otoczenia w ciągu 39 godzin, po czym postępuje się w sposób jak opisano w przykładzie I. Pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje 1,7 g N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-chlorobenzylidenoiminy o temperaturze wrzenia 110 - 113°C przy 0,3 mm Hg, co stanowi 71% wydajności. Współczynnik refrakcji (25°C) 1,52417; widmo absorpcyjne w podczerwieni: 1635 cm⁻¹ (C = N).

Analiza otrzymanego związku C₁₅H₁₉N₂Cl:
Obliczono % C 65,39 H 8,02 N 11,73 Cl 14,85
Oznaczono % C 65,01 H 7,94 N 11,42 Cl 15,02

Do roztworu 1,5 g N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-chlorobenzylidenoiminy w 20 ml metanolu dodaje się 0,58 g bezwodnego octanu sodowego i 0,63 g 30% nadtlenku wodoru, po czym mieszaninę reak-

cyjną ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 8 godzin w temperaturze 38–40°C mieszając. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik usuwa się przez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza w 20 ml nasyconego wodnego roztworu chlorku sodu i ekstrahuje trzykrotnie 100 ml octanu etylu za każdym razem, po czym połączone ekstrakty suszy się i zateża przez oddestylowanie rozpuszczalnika otrzymując 0,8 g surowego produktu w postaci żółtego oleju, z którego po destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem odbiera się frakcję N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-chlorobenzamid o temperaturze wrzenia 147–148°C, przy 0,35 mm Hg i współczynnika refrakcji (25,7°C) 1,5316.

Analiza otrzymanego związku $C_{13}H_{19}ON_2Cl$:

Obliczono % C 61,29 H 7,52 N 11,00 Cl 13,92

Oznaczono % C 61,41 H 7,58 N 11,12 Cl 13,69

Przykład III. N-(2-dwuetyloaminoetylo)-3,4-dwumetoksybenzamid.

Do zawiesiny 6,65 g 3,4-dwumetoksybenzaldehydu w 30 ml 99% etanolu wkrapla się, mieszając, roztwór 6,96 g 2-dwuetyloaminoetyloaminy w 10 ml 99% etanolu, utrzymując temperaturę 5–8°C, a następnie miesza się jeszcze w ciągu 15 godzin w temperaturze otoczenia i postępuje dalej w sposób jak opisano w przykładzie I. Pozostałość po oddestylowaniu rozpuszczalnika destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 8,93 g, co stanowi 89,4% wydajności N-(2-dwuetyloaminoetylo)-3,4-dwumetoksybenzylidenoinminy o temperaturze wrzenia 150–152°C przy 0,5 mm Hg; widmo absorpcyjne w podczerwieni: 1640 cm^{-1} (C = N).

Analiza otrzymanego związku $C_{15}H_{24}O_2N_2$:

Obliczono % C 68,15 H 9,15 N 10,36

Oznaczono % C 67,95 H 9,27 N 10,16

Do roztworu 2,64 g N-(2-dwuetyloaminoetylo)-3,4-dwumetoksybenzylidenoinminy w 30 ml metanolu dodaje się 1,23 g bezwodnego octanu sodowego i ogrzewa na łaźni wodnej w temperaturze 43–45°C w ciągu 1 godziny, a następnie wkrapla, mieszając, 1,74 g 30% nadtlenu wodoru i kontynuuje mieszanie jeszcze w ciągu 15 godzin. Masę poreakcyjną rozpuszcza się w 30 ml wody, nasycza chlorkiem sodowym i dwukrotnie ekstrahuje 50 ml octanu etylu. Połączone ekstrakty octanu etylu suszy się i zateża, otrzymując 1,85 g produktu o konsystencji żywicy, poddaje się destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem i odbiera frakcję N-(2-dwuetyloaminoetylo)-3,4-dwumetoksybenzamid o temperaturze wrzenia 190–193°C przy 1,3 mm Hg, którą rozpuszcza się w bezwodnym etanolu i wysyca chlorowodorem. Wytrącony osad krystalizuje się z mieszaniny etanolu i eteru, i otrzymuje chlorowodorek N-(2-dwuetyloaminoetylo)-3,4-dwumetoksybenzamid w postaci białych igieł o temperaturze topnienia 163–164°C.

Analiza otrzymanego związku $C_{15}H_{22}O_2N_2Cl$:

Obliczono % C 56,86 H 7,95 N 8,84 Cl 11,19

Oznaczono % C 57,14 H 8,11 N 8,93 Cl 11,20

Przykład IV. N-[2-(1-piperydylo)-etylo]-nitrobenzamid.

Do roztworu 4,17 g 4-nitrobenzaldehydu w 50 ml bezwodnego etanolu dodaje się roztwór 4,26 g 2-piperydinoetyloaminy rozpuszczonej w 20 ml bezwodnego etanolu, utrzymując temperaturę 8–10°C, po czym miesza w tej temperaturze 1 godzinę, a następnie 15 godzin w temperaturze otoczenia i postępuje dalej w sposób jak opisano w przykładzie I. Otrzymuje się 8,1 g produktu o czerwonym zabarwieniu i konsystencji żywicy, z którego po destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskuje się 1-(4-nitrobenzylidenoaminoetylo)-piperydynę w postaci czerwonego oleju o temperaturze wrzenia 179–181°C przy 0,95 mm Hg. Widmo absorpcyjne w podczerwieni: 1645 cm^{-1} (C = N).

Analiza otrzymanego związku $C_{14}H_{19}O_2N_3$:

Obliczono % C 63,34 H 7,33 N 16,08

Oznaczono % C 63,11 H 7,41 N 15,82

Do roztworu 6,6 g 1-(4-nitrobenzylidenoaminoetylo)-piperydiny w 80 ml metanolu dodaje się 2,92 g bezwodnego octanu sodowego, a następnie 4,08 g 30% nadtlenu wodoru i ogrzewa, mieszając w temperaturze 45–46°C w ciągu 11 godzin. Mieszaninę poreakcyjną zateża się, rozpuszcza w 20 ml wody i ekstrahuje czterokrotnie po 50 ml octanu etylu za każdym razem. Połączone ekstrakty octanu etylu suszy się i rozpuszczalnik usuwa pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując N-[2-(1-piperydylo)-etylo]-4-nitrobenzamid w postaci żółtych kryształów w ilości 4,8 g, co stanowi 68% wydajności. Kryształy rozpuszcza się w bezwodnym etanolu i wysyca chlorowodorem. Otrzymany chlorowodorek N-2-(1-piperydylo)-etylo-4-nitrobenzamid w postaci białych kryształów ma temperaturę topnienia 197–199°C.

Analiza otrzymanego związku $C_{14}H_{20}O_2N_3Cl$:

Obliczono % C 53,59 H 6,42 N 13,39 Cl 11,30

Oznaczono % C 53,79 H 6,61 N 13,35 Cl 11,45

Przykład V. Do roztworu 2,16 g 2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzaldehydu w 40 ml bezwodnego etanolu wkrapla się w temperaturze 6–10°C roztwór 1,74 g 2-dwuetyloaminoetyloaminy w 10 ml bezwodnego etanolu, po czym miesza 9 godzin w temperaturze otoczenia i pozostawia do odstania około 12 godzin. Rozpuszczalnik i nadmiar aminy odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym pozostałość destyluje się pod ciśnieniem 0,7 mm Hg i otrzymuje 0,83 g, co stanowi 26,3% wydajności N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzylidenoinminy o temperaturze wrzenia 139–172°C przy 0,7 mm Hg.

Widmo absorpcyjne w podczerwieni: 1636 cm^{-1} (C = N).

Do roztworu 0,82 g N-2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzylidenoinminy w 10 ml metanolu dodaje się 0,32 g octanu sodu i 0,45 g 30% nadtlenu wodoru i miesza w temperaturze 45–60°C w ciągu 10,5 godzin. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 0,7 g N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzamid w

postaci produktu o konsystencji żywicy, który rozpuszcza się w mieszaninie etanol-eter i wysyca chlorowodorem, otrzymując 0,26 g chlorowodoru N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzamidu o temperaturze topnienia 184 – 187°C (rozkład).

Analiza otrzymanego związku $C_{14}H_{20}N_2ClO_4HCl$:
Obliczono % C 45,87 H 6,21 N 11,40 Cl 19,31
Oznaczono % C 45,93 H 5,84 N 11,39 Cl 19,37

Zastrzeżenia patentowe

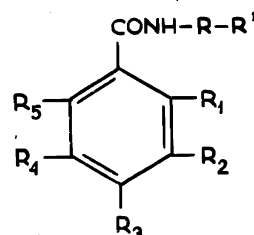
1. Sposób wytwarzania pochodnych N-podstawionych benzamidów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 , każdy oddzielnie, oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkoksylowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, taki jak rodnik metoksylowy, etoksylowy, propoksylowy, butoksylowy, izobutoksylowy lub pentoksylowy, grupę nitrową, alkanoloaminową lub atom chlorowca, taki jak fluor, chlor lub brom, R oznacza niższy rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, taki jak rodnik metylenowy, etylenowy, propylenowy, 2-metylopropylenowy, butylenowy lub pentylenowy a R' oznacza niższą grupę mono- lub dwualkiloaminową, w której rodniki alkilowe są ewentualnie ze sobą połączone i tworzą pierścień zawierający ewentualnie atom azotu, tlenu lub siarki, taki jak pierścień pirolidynylowy, piperidylowy, imidazolidynylowy, piperazynowy, morfolinowy albo tiazolidynylowy, **znamienny tym**, że ma pochodną aldehydu benzoowego o ogólnym wzorze 2, w którym R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 mają wyżej podane znaczenie, działa się pierwszorzędową aminą o ogólnym wzorze $H_2N R R'$, w którym R i R' – mają wyżej podane znaczenie lub solą tej aminy, po czym otrzymaną benzylidenoiminę o ogólnym wzorze 3, w którym R, $R', R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$ mają wyżej podane znaczenie, utlenia się środkiem utleniającym, takim jak nadtlenek wodoru, nadmanganian potasowy, organiczne kwasy nadtlenowe lub związki utleniające wyzwalające w wodzie nadtlenek wodoru, a następnie otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję pochodnej aldehydu benzoowego o wzorze 2, w którym $R_1 - R_5$ mają znaczenie podane w zastrz. 1 z pierwszorzędową aminą o wzorze $H_2N R R'$, prowadzi się w temperaturze około 10°C lub podwyższonej, w obecności rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, takiego jak woda lub niższy alkohol alifatyczny w środowisku obojętnym, a w przypadku użycia soli aminy jako reagenta po uprzednim rozpuszczeniu tej soli w roztworze alkalicznym.

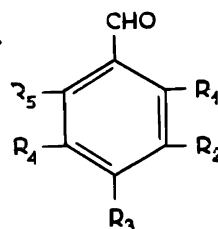
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że benzylidenoiminę rozpuszcza się w rozpuszczalniku organicznym, obojętnym względem środka utleniającego i zadaje środkiem utleniającym.

4. Sposób według zastrz. 1 i 3, **znamienny tym**, że benzylidenoiminę utlenia się w środowisku alkalicznym.

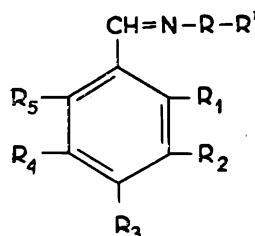
5. Sposób według zastrz. 1, 3, 4, **znamienny tym**, że benzylidenoiminę utlenia się w temperaturze 10 – 80°C.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3